

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-310736

(43) 公開日 平成 5 年(1993)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 2	8829-4C		
// A 6 1 K 31/435	A D U	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願平4-113465	(71) 出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番10号
(22) 出願日	平成 4 年(1992) 5 月 6 日	(72) 発明者	辻原 健二 埼玉県浦和市大字大牧1149番地133
		(72) 発明者	川口 隆行 東京都豊島区巣鴨 1 丁目15番 2 -406号
		(72) 発明者	井上 勲 埼玉県戸田市中町 1 丁目 8 番地の 8
		(72) 発明者	大橋 元明 埼玉県川口市安行領根岸2813番地 2 号210
		(72) 発明者	小田 晃司 埼玉県浦和市大字井沼方 4 番地 3 A409
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 エリブティシン誘導体、その製法およびその合成中間体

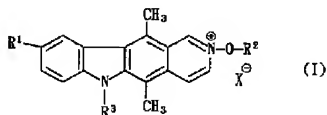
(57) 【要約】

シン誘導体およびその製法。

【目的】 抗腫瘍剤として有用なエリブティシン誘導体およびその製法を提供する。

【構成】 一般式 (I) :

【化 1】



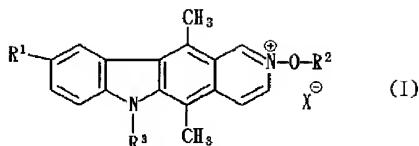
〔式中、R¹ は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基等；R² は低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、環状アルキル基、フェニル基および-CO-R^{2'} (R^{2'} は置換されていてもよいフェニル基、複素環基等) から選ばれる置換基を有することもあるアルキル基；低級アルケニル基；低級アルキニル基あるいは置換されていてもよい複素環基；R³ は水素原子または低級アルキル基；X は無機酸または有機酸のアニオン〕で示されるエリブティ

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



(I)

【式中、 R^1 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基あるいは低級アルキルアミノカルボニルオキシ基； R^2 は低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、環状アルキル基、フェニル基および式： $-CO-R^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$ は置換されていてもよいフェニル基、複素環基、低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、環状アルキル基または置換されていてもよいアミノ基である）で示される基から選ばれた置換基を有することあるアルキル基；低級アルケニル基；低級アルキニル基あるいは置換されていてもよい複素環基； R^3 は水素原子または低級アルキル基； X は無機酸または有機酸のアニオンである】で示されるエリプティシン誘導体。

【請求項2】 R^1 が水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基置換低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基または低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、 R^2 が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノ-もしくはジ低級アルキルアミノ基、環状アルキル基、フェニル基および式： $-CO-R^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$ はフェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換フェニル基、水酸基置換フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、含窒素、含酸素もしくは含硫 5～6員複素環基、低級アルケニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、環状アルキル基、アミノ基、モノ-もしくはジ低級アルキルアミノ基（当該モノ-もしくはジ低級アルキルアミノ基の低級アルキル基は低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、オキソ基置換含窒素 5員複素環基およびフェニル低級アルキルアミノカルボニル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていても

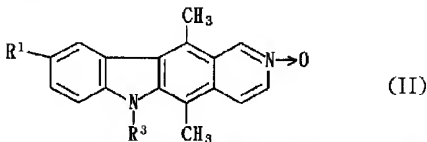
2

よい）である】で示される基から選ばれた置換基を有することあるアルキル基；低級アルケニル基；低級アルキニル基またはオキソ基もしくは低級アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよい含酸素 5～6員複素環基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項3】 R^2 が式： $-CH_2-CO-R^{2''}$ （式中、 $R^{2''}$ はフェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基または低級アルコキシ基置換低級アルキル基である）で示される基である請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項4】 一般式(II)：

【化2】



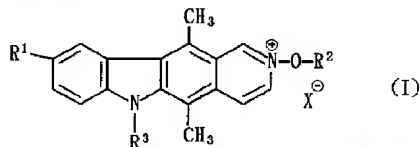
(II)

【式中、 R^1 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基あるいは低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、 R^3 は水素原子または低級アルキル基である】で示される化合物を一般式(III)：

 $R^2 X$ (III)

【式中、 R^2 は低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、環状アルキル基、フェニル基および式： $-CO-R^{2'}$ （式中、 $R^{2'}$ は置換されていてもよいフェニル基、複素環基、低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、環状アルキル基または置換されていてもよいアミノ基である）で示される基から選ばれた置換基を有することあるアルキル基；低級アルケニル基；低級アルキニル基あるいは置換されていてもよい複素環基、 X は無機酸または有機酸のアニオンである】で示される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(I)：

【化3】

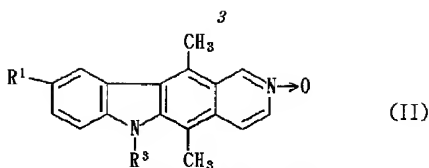


(I)

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X は前記と同意義である】で示されるエリプティシン誘導体の製法。

【請求項5】 一般式(II)：

【化4】



【式中、R¹ は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基あるいは低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、R³ は水素原子または低級アルキル基である】で示される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は抗腫瘍剤として有用な新規エリプティシン誘導体、その製法およびその合成中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】2-メチル-9-ヒドロキシエリプティシニウムアセテートが抗腫瘍剤、例えば乳癌治療剤として使用し得ることは知られている（メルク・インデックス第10版第512頁）。しかしながら、この化合物は、ルイス肺癌を移植したマウスにおいて延命効果を奏しない等、薬効が充分でなく、また頻脈等の副作用や毒性が強いという難点があった。

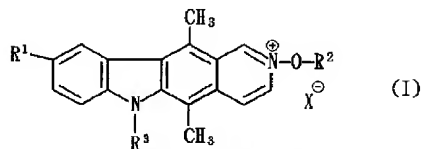
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた抗腫瘍作用を有し、しかも副作用・毒性の少ない、新規エリプティシン誘導体を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は下記一般式(I)で示されるエリプティシン誘導体およびその製法に関する。

【化5】



【式中、R¹ は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基あるいは低級アルキルアミノカルボニルオキシ基；R² は低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、環状アルキル基、フェニル基およびは式：-C(O)-R²'（式中、R²' は置換されていてもよいフェニル基、複素環基、低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、環状アルキル基または置換されていてもよいアミノ基である）で示される基から選

4

ばれる置換基を有することもあるアルキル基；低級アルケニル基；低級アルキル基あるいは置換されていてもよい複素環基；R³ は水素原子または低級アルキル基；Xは無機酸または有機酸のアニオンである]

【0005】本発明のエリプティシン誘導体は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用な医薬化合物である。

【0006】本発明の目的化合物(I)において、R¹ が置換されていてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基である場合の具体例としては、例えば非置換低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基置換低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルキルカルボニルオキシ基が挙げられる。R² が置換されていてもよいアルキル基である場合、該アルキル基上の置換基の具体例としては、例えばシクロプロピル等の環状アルキル基、フッ素などのハロゲン原子、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、フェニル基、シアノ基、水酸基、あるいは式：-C(O)-R²' で表される基が挙げられる。

R²' が置換されていてもよいフェニル基である場合の具体例としては、非置換フェニル基、4-クロロフェニルのようなハロゲン置換フェニル基、4-メトキシフェニル等の低級アルコキシ基置換フェニル基、4-(メトキシエトキシ)フェニルのような低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換フェニル基、4-ヒドロキシフェニル基のような水酸基置換フェニル基等が挙げられる。R²' が複素環基である場合の具体例としては例えば、チエニル、フリル、ピリジル等の含窒素、含酸素または含硫5~6員複素環基が挙げられる。また、R²' が置換されていてもよい低級アルキル基である場合の具体例としては、例えば非置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基が挙げられ、置換されていてもよい低級アルコキシ基である場合の具体例としては、例えば非置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ-低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基が挙げられる。また、R²' が環状アルキル基である場合の具体例としてはシクロプロピル基が挙げられる。さらに、R²' が置換されていてもよいアミノ基である場合の具体例としては、非置換アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基（当該モノもしくはジ低級アルキルアミノ基の低級アルキル基は、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、2-オキソピロリジノ基のようなオキシ基置換含窒素5員複素環基およびフェニル低級アルキルアミノカルボニル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい）、4-エトキシカルボニルフェニルアミノ基のような低級アルコキシカルボニルフェニル基置換アミノ基が挙げられる。

またR²が置換されていてもよい複素環基である場合の具体例としては、例えば2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルや2', 3', 4'-トリアセチルアラビノシルなどの、オキソ基もしくは低級アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよいテトラヒドロフリル基やテトラヒドロピラニル基の如き含酸素5〜6員複素環基が挙げられる。Xの無機酸または有機酸のアニオンとしては、薬理的に許容しうるものであればいかなる種類のものであってもよく、例えば臭化水素、ヨウ化水素、塩化水素の如きハロゲン化水素酸、酢酸の如き低級アルカン酸、メチルスルホン酸、ノナフルオロ-1-ブタンスルホン酸の如きハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルスルホン酸、モノメチル硫酸の如き低級アルコキシスルホン酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸の如き低級アルキル基等で置換されていてもよいフェニルスルホン酸などから水素原子ひとつを除いた基等が挙げられる。

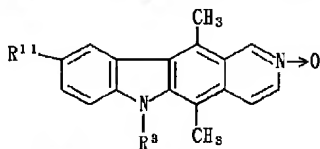
【0007】本発明の目的化合物(I)のなかで、薬効上好ましい化合物は一般式(I)中、R²が式： $-CH_2-CO-R^2$

「式中、R²」はフェニル基、低級アルコキシ基、置換フェニル基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基または低級アルコキシ基置換低級アルキル基である」である化合物である。

【0008】本発明の目的化合物(I)は経口的にも非経口的にも投与することができ、また常法により例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤のような適宜の医薬製材として用いることができる。

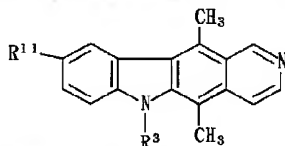
【0009】本発明の目的化合物(I)の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常1日当たり約0.1〜10mg/kg、とりわけ約1〜2mg/kg程度とするのが好ましい。

【0010】本発明の目的化合物(I)は、一般式(I*)



(II-a)

「式中、R¹¹は水素原子または低級アルコキシ基、R³は前記と同意義である」で示される化合物は、一般式※

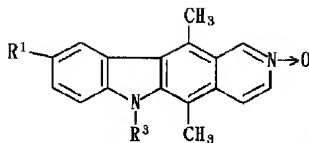


(IV)

「式中、R¹¹、R³は前記と同意義である」で示される化合物を常法に従い、適当な酸化剤(例えば、メタクロル過安息香酸)の存在下、酸化反応に付すことにより得

* I) :

【化6】



(II)

「式中、R¹およびR³は前記と同意義である」で示される原料化合物を一般式(I I I) :

R²X (I I I)

「式中、Xは無機酸または有機酸のアニオン、R²は前記と同意義である」で示される化合物と反応させることにより製造することができる。原料化合物(I I)と化合物(I I I)との反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒は、反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれも使用でき、例えばジメチルホルムアミド、ヘキサメチルフォスフォロアミド等が挙げられる。Xとしては無機酸または有機酸から水素原子をひとつ除いた基をいづれも用いることができ、具体的には、例え

ばハロゲン原子、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロゲン化低級アルキルスルホニルオキシ基、低級アルコキシスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、低級アルキル置換フェニルスルホニルオキシ基等を挙げることができる。反応は冷却〜加温下(例えば20〜50℃)で好適に進行する。

【0011】なお、本発明の原料化合物(I I)は新規化合物であり、例えば下記の方法により製造することができる。

(i) 本発明の原料化合物(I I)のうち、一般式(I I-a) :

【化7】

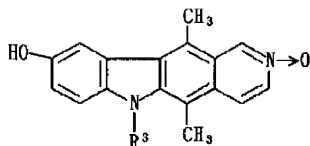
※ (I V) :

【化8】

られる。

【0012】(i i) また本発明の原料化合物(I I)のうち、R²が水酸基である一般式(I I-b) :

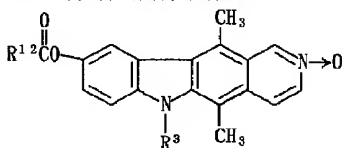
[化9]



(II-b)

[式中、 R^3 は前記と同意義である]で示される化合物は、上記(1)で得られた一般式(I I-a)の化合物のうち、 R^{11} が低級アルコキシ基である化合物を、常法に従い、適当な脱アルキル化剤(例えば、三臭化ホウ素)の存在下、脱アルキル反応に付すことにより得られる。

[0013] (111)さらに、本発明の原料化合物*



(II-c)

[式中、 R^{12} 、 R^3 、 X は前記と同意義である]で示される化合物は、上記(11)で得た一般式(I I-b)の化合物を一般式(V)：

$R^{12}COOH$ (V)

[式中、 R^{12} は前記と同意義である]で示されるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体(例えば、酸クロリドの如き酸ハライド等)とを、常法に従い脱水剤または脱酸剤(例えば、炭酸カリウム等)の存在または非存在下で反応させることにより得られる。

[0014]なお、本明細書において、アルキル基は炭素数1~12、とりわけ1~10のものが、低級アルキル基(または低級アルキル)、低級アルコキシ基(または低級アルコキシ)、低級アルケニル基、低級アルキニル基は炭素数1~6、とりわけ1~4のものが、また環状アルキル基は炭素数3~6、とりわけ3のものが好ましい。

[0015]

【実施例】つぎに、本発明を実施例を挙げてさらに詳しく説明する。

[0016] 実施例1

(1) 9-メトキシエリブチシン11.7gをアセトン400ml中に懸濁し、冷却撹拌下、m-クロル過安息香酸18.3gを少量ずつ加える。混合物を同温で30分間撹拌後、室温でさらに20時間撹拌を続ける。反応液を減圧下、約1/3まで濃縮し、残渣にイソプロピルエーテル500mlを加え1時間撹拌する。析出した粉末を濾取し、アセトン/イソプロピルエーテル混液で洗浄し、乾燥することにより9-メトキシエリブチシン-2-オキシドの黄色粉末10.88g(収率：88%)を得る。

* (I I)のうち、 R^1 が式：

$-OCOR^{12}$

[式中、 R^{12} は置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基あるいは低級アルキルアミノ基である]で示される基である一般式(I I-c)：

[化10]

mp : >270℃

Mass (m/z) : 292 (M^+), 276 ($M^+ - O$)

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.76 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.02, 8.05 (各々1H, d, J=7.3 Hz), 9.12 (1H, s), 11.28 (1H, s)

(2) 本品614mgをジメチルホルムアミド6mlに懸濁し、撹拌下ブロムアセトン1.15gを加え、室温で3時間撹拌する。反応液に塩化メチレン60mlを加え析出した粉末を濾取し、塩化メチレンで洗浄し乾燥することにより2-(2-オキシプロポキシ)-9-メトキシエリブチシニウムブロミドの赤色粉末370mg(収率：41%)を得る。

mp : >270℃

Mass (m/z) : 349 ($M^+ - Br$)

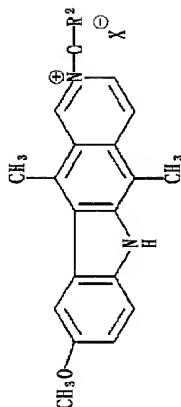
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.19 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.27, 7.54 (各々1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, s), 8.42, 8.79 (各々1H, d, J=7.3 Hz), 10.34 (1H, s), 12.05 (1H, s)

[0017] 実施例2~4

実施例1-(1)で得た9-メトキシエリブチシン-2-オキシドを対応する原料化合物と実施例-(2)と同様に反応処理することにより下記表1記載の化合物を

得る。

* * 【表1】



実施例No.	R ²	X	物性値等
2	-CH ₃	CH ₃ SO ₄	収率: 8.5%, 赤色粉末 Mp: >210°C (解). Mass (m/z): 307 (M ⁺ -CH ₃ SO ₄) NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.79 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.50 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.45, 8.83 (各々1H, d, J=7 Hz), 10.30 (1H, s)
3	-CH ₂ CO-C ₆ H ₅	Br	収率: 38.7%, 黄色粉末 Mp: >270°C. Mass (m/z): 411 (M ⁺ -Br) NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.81 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.44 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.84 (1H, d, J=2 Hz), 7.98 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.90 (1H, dd, J=2.7, 8 Hz), 10.45 (1H, d, J=2 Hz), 12.09 (1H, s)
4	-CH-COO-C ₆ H ₅ CH ₃	Br	収率: 5.7%, 赤色粉末 Mp: >210°C. Mass (m/z): 293 (M ⁺ -Br) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.80 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.1~4.3 (2H, m), 5.74 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.8, 8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.78 (1H, dd, J=2.7, 8 Hz), 10.35 (1H, d, J=2 Hz), 12.11 (1H, s)

【0018】実施例5

(1) 実施例1-(1)で得た9-メトキシエリブティシン-2-オキシド9.41gを塩化メチレン250mlに懸濁し、該混合液に攪拌下-78°Cで三臭化ホウ素20.2gの塩化メチレン80ml溶液を滴下する。冷却浴をはずし、そのまま1.5時間攪拌を続け、再び-78°Cに冷却し、メタノール35mlを滴下する。冷却浴をはずし、そのまま1時間放置後、減圧下濃縮し残渣にメタノール150mlを加え、攪拌下、0°C以下で酢酸カリウムを加え、中和する。混合物を減圧下濃縮し、残渣に水100mlを加え、析出した粉末を濾取し、水

40 洗後乾燥して9-ヒドロキシエリブティシン-2-オキシドの暗黄色粉末7.82g (収率: 87%)を得る。
mp: >270°C
Mass (m/z): 278 (M⁺)
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.75 (3H, s), 3.03 (3H, s), 7.05 (1H, dd, J=2.8, 3 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2 Hz), 8.01, 8.06 (各々1H, d, J=7.3 Hz), 9.10 (1H, s), 9.15 (1H, s), 11.13 (1H, s)

(2) 本品557mgをジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、攪拌下プロムアセトン1.1gを加え、室温で3時間攪拌する。ついで実施例1-(2)と同様に処理することにより2-(2-オキソプロポキシ)-9-ヒドロキシエリブティシニウムブロミドの赤色粉末672mg(収率:81%)を得る。
 mp: >270℃
 Mass (m/z): 335 (M⁺-Br)
 NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.22 (3H, s), 5.6 10 4 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.4, *

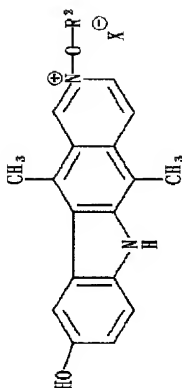
* 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 8.43, 8.79 (各々1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.40 (1H, s), 10.31 (1H, d, J=2Hz), 11.99 (1H, s)

【0019】実施例6~60

実施例5と同様にして反応処理することにより下記表2~16に記載の化合物を得る。

【0020】

【表2】



実施例No.	R ²	X	物性値等
6	-CH ₃	I	収率: 88.6%, 赤橙色粉末 mp: >270℃, Mass(m/z): 293(M ⁺ -I) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.79(3H, s), 3.20(3H, s), 4.50(3H, s), 7.14(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.46(1H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.3Hz), 8.85(1H, dd, J=2, 7.3Hz), 9.39(1H, s), 10.30(1H, d, J=2Hz), 11.90(1H, s)
7	-C ₂ H ₅	Br	収率: 92%, 赤色粉末 mp: >270℃, Mass(m/z): 307(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.48(3H, t, J=6.8Hz), 2.81(3H, s), 3.22(3H, s), 4.77(2H, q, J=6.8Hz), 7.4(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.75(1H, d, J=2Hz), 8.45(1H, d, J=7.5Hz), 8.82(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.39(1H, s), 10.29(1H, d, J=2Hz), 11.97(1H, s)
8	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br	収率: 98%, 赤色粉末 mp: >230℃, Mass(m/z): 335(M ⁺ -I) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.13(6H, d, J=7Hz), 2.22(1H, m), 2.80(3H, s), 3.23(3H, s), 4.52(2H, d, J=7Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.45(1H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, d, J=2Hz), 8.45(1H, d, J=7.5Hz), 8.77(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.39(1H, s), 10.21(1H, d, J=2Hz), 11.93(1H, s)

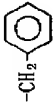
実施例No.	R ²	X	物性値等
9	$-(CH_2)_9CH_3$	Br	収率: 7.6%, 赤色粉末 mp: >225°C (分解), Mass(m/z): 419(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.75~0.95(3H, m), 1.1~1.6(14H, m), 1.75~1.95(2H, m), 2.83(3H, s), 3.26(3H, s), 4.71(2H, t, J=6.4Hz), 7.17(1H, dd, J=2.8, 5Hz), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.48(1H, d, J=7.5Hz), 8.81(1H, dd, J=2.7, 5Hz), 9.41(1H, s), 10.28(1H, d, J=2Hz), 12.01(1H, s)
10	$-\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2CH \\ \\ CH_3 \end{array}$	Br	収率: 9.0%, 赤色粉末 mp: >240°C, Mass(m/z): 333(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.35~0.45(2H, m), 0.6~0.7(2H, m), 1.3~1.5(1H, m), 2.82(3H, s), 3.24(3H, s), 4.58(2H, d, J=7.3Hz), 7.15(1H, dd, J=2.8, 8Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.8Hz), 8.80(1H, dd, J=2.7, 8Hz), 9.40(1H, s), 10.27(1H, d, J=2Hz), 12.00(1H, s)
11	$-CH_2CH=CH_2$	Br	収率: 8.5%, 赤色粉末 mp: >240°C, Mass(m/z): 319(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.78(3H, s), 3.20(3H, s), 5.26(2H, d, J=6.5Hz), 5.8~5.6(2H, m), 6.1~6.4(1H, m), 7.13(1H, dd, J=2.8, 5Hz), 7.46(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz), 8.41(1H, d, J=7.5Hz), 8.78(1H, dd, J=2.7, 5Hz), 9.39(1H, s), 10.24(1H, d, J=2Hz), 11.96(1H, s)
12	$-CH_2C\equiv CH$	Br	収率: 8.6%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 317(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.81(3H, s), 3.23(3H, s), 4.07(1H, t, J=2Hz), 5.57(2H, d, J=2Hz), 7.15(1H, dd, J=2.8, 5Hz), 7.49(1H, d, J=8.5Hz), 7.96(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.5Hz), 8.80(1H, dd, J=2.7, 5Hz), 9.42(1H, s), 10.32(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, s)

[0022]

[表4]

15

16

実施 例No.	R ²	X	物性値等
13	-CH ₂ CF ₃	C ₄ F ₉ SO ₃	収率: 56%, 赤褐色粉末 mp: >240°C, Mass(m/z): 361(M ⁺ -C ₄ F ₉ SO ₃) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 5.60(2H, q, J=8.8Hz), 7.16(1H, dd, J=2, 8.6Hz), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, d, J=7.9Hz), 8.77(1H, dd, J=2, 7.9Hz), 9.4(1H, br), 10.33(1H, d, J=2Hz), 12.01(1H, s)
14		Br	収率: 97%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 369(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.80(3H, s), 3.21(3H, s), 5.78(2H, s), 7.14(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.4~7.55(3H, m), 7.48(1H, d, J=8.5Hz), 7.6~7.75(2H, m), 7.77(1H, d, J=2Hz), 8.44(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.41(1H, s), 10.24(1H, d, J=2Hz), 12.00(1H, s)
15	-CH ₂ CN	Br	収率: 80%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 318(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.81(3H, s), 3.23(3H, s), 5.89(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2, 8.3Hz), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.77(1H, d, J=2Hz), 8.50(1H, d, J=7.5Hz), 8.85(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.43(1H, br), 10.48(1H, d, J=2Hz), 12.09(1H, s)
16	-CH ₂ CH ₂ OH	Br	収率: 71%, 茶褐色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 323(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.81(3H, s), 3.23(3H, s), 3.85(2H, t, J=4.0Hz), 4.78(2H, t, J=4.0Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 7.77(1H, d, J=2Hz), 8.79(1H, dd, J=1.5, 7Hz), 8.47(1H, d, J=7Hz), 9.39(1H, br), 10.29(1H, d, J=1.5Hz), 12.03(1H, s)


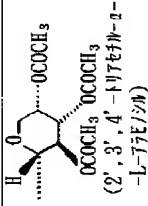
[0023]

[表5]

実施例No.	R ²	X	物性値等
17	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	Br	収率: 8.1%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 365(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.25(3H, t, J=7Hz), 2.83(3H, s), 3.26(3H, s), 4.23(2H, q, J=7Hz), 5.57(2H, s), 7.17(1H, dd, J=2, 8, 3Hz), 7.52(1H, d, J=8, 3Hz), 7.81(1H, d, J=2Hz), 8.49(1H, d, J=7, 8Hz), 8.82(1H, dd, J=2, 7, 8Hz), 9.43(1H, s), 10.37(1H, d, J=2Hz), 12.06
18	-(CH ₂) ₄ COOCH ₃	Br	収率: 8.2.7%, 赤色粉末 mp: >200~205°C(分解), Mass(m/z): 393(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.7~2.0(4H, m), 2.49(2H, t, J=6Hz), 2.82(3H, s), 3.24(3H, s), 3.63(3H, s), 4.73(2H, t, J=6Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8, 8Hz), 7.49(1H, d, J=8, 8Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7, 8Hz), 8.81(1H, dd, J=2, 7, 8Hz), 9.40(1H, s), 10.27(1H, d, J=2Hz), 11.99(1H, s)
19	CH ₃ -CH-COOC ₂ H ₅	Br	収率: 8.5%, 赤色粉末 mp: >250°C(分解), Mass(m/z): 379(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.20(3H, t, J=7Hz), 1.74(3H, d, J=6, 8Hz), 2.83(1H, s), 3.27(3H, s), 4.0~4.3(2H, m), 5.72(1H, q, J=6, 8Hz), 7.17(1H, d, J=7, 3Hz), 7.51(1H, d, J=7, 3Hz), 7.82(1H, s), 8.47(1H, d, J=6, 5Hz), 8.79(1H, d, J=6, 5Hz), 9.43(1H, s), 10.34(1H, s), 12.07(1H, s)
20	-CH ₂ COOH	Br	収率: 7.1%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 337(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.79(3H, s), 3.21(3H, s), 5.47(2H, s), 7.14(1H, d, J=8, 3Hz), 7.48(1H, d, J=8, 3Hz), 7.75(1H, s), 8.44(1H, d, J=7, 8Hz), 8.81(1H, d, J=7, 8Hz), 9.45(1H, br), 10.33(1H, s), 11.99(1H, s)


[0024]

[表6]

実施例No.	R ²	X	物性値等
21	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Br	収率: 4.9%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 395(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.81(3H, s), 3.25(3H, s), 3.36(3H, s), 3.57(2H, br), 4.31(2H, br), 5.61(2H, s), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s), 8.46(1H, d, J=7.8Hz), 8.79(1H, d, J=7.8Hz), 9.41(1H, s), 10.34(1H, s), 12.03(1H, s)
22	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Br	収率: 6.1%, 褐色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 439(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.82(3H, s), 3.20(3H, s), 3.26(3H, s), 3.2~3.8(6H, m), 4.30(2H, br-s), 5.61(2H, s), 7.16, 7.51(4H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, s), 8.46, 8.81(4H, d, J=7.8Hz), 9.42(1H, s), 10.36(1H, s), 12.05(1H, s)
23		Br	収率: 8.2%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 363(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.5~3.0(2H, m), 2.83(3H, s), 3.25(3H, s), 4.3~4.7(2H, m), 5.93(1H, t, J=8.3Hz), 7.17, 7.52(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(1H, s), 8.50, 8.89(4H, d, J=7.8Hz), 9.43(1H, s), 10.43(1H, s), 12.08(1H, s)
24		Br	収率: 6.0%, 赤色粉末 mp: >160°C(分解), Mass(m/z): 537(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.07, 2.15, 2.25(4H, s), 2.86(3H, s), 3.30(3H, s), 3.94(1H, d, J=12Hz), 4.22(1H, dd, J=2, 12Hz), 5.2~5.4(3H, m), 5.96(1H, d, J=5.9Hz), 7.20(1H, dd, J=2, 4.8, 8.8Hz), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.84(1H, d, J=2.4Hz), 8.48(1H, d, J=7Hz), 8.70(1H, d, J=2, 7Hz), 9.47(1H, s), 10.17(1H, d, J=2Hz), 12.15(1H, s)

[0025]

[表7]

実施例No.	R ²	X	物性値等
25	-CH ₂ CONH ₂	Br	収率: 75%, 赤色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 336(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ: 2.82(3H, s), 3.24(3H, s), 5.26(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.65(1H, s), 7.79(1H, s), 7.89(1H, s), 8.49(1H, d, J=7.3Hz), 8.88(1H, d, J=7.3Hz), 9.42(1H, s), 10.42(1H, s), 12.03(1H, s)
26	-CH ₂ CONH-n-C ₄ H ₉	Br	収率: 75%, 赤褐色粉末 mp: 160~166°C(解), Mass(m/z): 392(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ: 0.83(3H, t, J=7Hz), 1.1~1.5(4H, m), 2.79(3H, s), 3.21(3H, s), 3.0~3.3(2H, m), 5.29(2H, s), 7.14(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.48(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=2Hz), 8.45(1H, d, J=7.5Hz), 8.3~8.5(1H, br), 8.86(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.41(1H, s), 10.38(1H, d, J=2Hz), 11.99(1H, s)
27	CH ₃ -CH-CONHCH ₂ CH ₂ - 	Br	収率: 90%, 赤色粉末 mp: 167~169°C(解), Mass(m/z): 454(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.59(3H, d, J=7Hz), 2.64(2H, m), 2.82(3H, s), 3.23(3H, s), 3.1~3.4(2H, m), 5.37(1H, q, J=7Hz), 6.9~7.2(5H, m), 7.17(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.44(1H, d, J=7.5Hz), 8.54(1H, t, J=7Hz), 8.68(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.43(1H, s), 10.27(1H, d, J=2Hz), 12.07(1H, s)
28	CH ₃ -CH-CONHCH ₂ COOCH ₃	Br	収率: 87%, 赤茶色粉末 mp: 218~220°C(解), Mass(m/z): 422(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ: 1.67(3H, d, J=6Hz), 2.84(3H, s), 3.26(3H, s), 3.54(3H, s), 3.90(2H, d, J=6Hz), 5.49(1H, q, J=6Hz), 7.18(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, d, J=2Hz), 8.50(1H, d, J=7.5Hz), 8.77(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 8.98(1H, t, J=6Hz), 9.43(1H, s), 10.29(1H, d, J=2Hz), 12.08(1H, s)

[0026]

[図8]

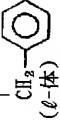


実施例No.	R ²	X	物性値等
29	CH_3 $ $ $-\text{CH}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Br	収率: 6.0%, 赤色粉末 mp: >198°C(分解), Mass(m/z): 408(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.63(3H, d, J=6.5Hz), 2.81(3H, s), 3.03(3H, s), 3.1-3.4(4H, m), 3.27(3H, s), 5.41(1H, q, J=6.5Hz), 7.16(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.8Hz), 8.55(1H, br-s), 8.69(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.42(1H, br-s), 10.29(1H, d, J=2Hz), 12.06(1H, s)
30	CH_3 $ $ $-\text{CH}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Br	収率: 6.8, 9%, 赤色粉末 mp: 205-209°C(分解), Mass(m/z): 464(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.53(2H, quint, J=7Hz), 1.63(3H, d, J=6.5Hz), 2.05(2H, t, J=7Hz), 2.82(3H, s), 3.09(2H, dt, J=5.7Hz), 3.25(3H, s), 3.88(2H, q), 5.39(1H, q, J=6.5Hz), 7.17(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.5Hz), 8.50(1H, t, J=5Hz), 8.72(1H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 9.43(1H, s), 10.30(1H, d, J=1.5Hz), 12.07(1H, s)
31	CH_3 $ $ $-\text{CH}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	Br	収率: 6.6, 6%, 赤色粉末 mp: 145-155°C(分解), Mass(m/z): 475(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.30-2.20(6H, m), 1.64(3H, d, J=6.5Hz), 2.83(3H, s), 2.80-3.10(6H, m), 3.26(3H, s), 5.39(1H, q, J=6.5Hz), 7.18(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.53(1H, d, J=8.8Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz), 8.30-8.50(1H, b), 8.48(1H, d, J=8.2Hz), 8.73(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.44(1H, s), 10.30(1H, d, J=2Hz), 12.08(1H, s)

[0027]

[表9]

25

26

実施 例No.	R ²	X	物性値等
32	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—CONH—CH—COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{—} \langle \text{体} \rangle \end{array}$  (<i>ℓ</i> -体)	Br	収率：74.2%，赤色粉末 mp: 162~165℃(解), Mass(m/z): 512(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.08(3H, t, J=7Hz), 2.83(3H, s), 2.80~3.20(2H, m), 3.22(3H, s), 4.04(2H, q, J=7Hz), 4.57(1H, m), 5.31(2H, s), 6.95~7.30(6H, m), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.8Hz), 8.80(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 8.96(1H, d, J=7.8Hz), 9.43(1H, brs), 10.33(1H, d, J=2Hz), 12.06(1H, s)
33	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—CH}_2\text{CNH—CH—CONH—} \end{array}$  (<i>ℓ</i> -体)	Br	収率：76.3%，赤色粉末 mp: 157~159℃(解), Mass(m/z): 497(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.30(3H, d, J=7Hz), 2.81(3H, s), 3.22(3H, s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 4.41(1H, quint, J=7Hz), 5.32(2H, s), 7.10~7.40(6H, m), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.45(1H, d, J=7.8Hz), 8.56(1H, t, J=6Hz), 8.69(1H, d, J=7Hz), 8.87(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.42(1H, brs), 10.38(1H, d, J=2Hz), 12.02(1H, s)
34	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CHCONH—} \end{array}$  COOC ₂ H ₅	Br	収率：54.7%，赤色粉末 mp: 179~180℃(解), Mass(m/z): 498(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.78(3H, d, J=6.5Hz), 2.80(3H, s), 3.27(3H, s), 4.27(2H, q, J=7Hz), 5.68(1H, q, J=6.5Hz), 7.16(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(2H, d, J=9Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 7.93(2H, d, J=9Hz), 8.46(1H, d, J=7.5Hz), 8.76(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.43(1H, s), 10.45(1H, d, J=2Hz), 10.77(1H, s), 12.05(1H, s)

[0028]

[表10]

27

実施例No.	R ²	X	物性値等
35	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{-CH}_2\text{CON} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Br	収率：78.2%，赤色粉末 mp：>190℃(補)，Mass(m/z)：392(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ ：1.05(3H, t, J=7Hz), 1.14(3H, t, J=7Hz), 2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 3.10~3.50(4H, m), 5.68(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.51(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.5Hz), 8.87(1H, dd, J=2, 7.5Hz), 9.42(1H, brs), 10.39(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, s)
36	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Br	収率：78%，赤色粉末 mp：>270℃，Mass(m/z)：349(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ ：1.01(3H, t, J=7.3Hz), 2.40~2.60(2H, m), 2.78(3H, s), 3.21(3H, s), 5.66(2H, s), 7.13(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, d, J=2Hz), 8.42(1H, d, J=7.8Hz), 8.72(1H, d, J=2, 7.8Hz), 9.40(1H, s), 11.98(1H, s)
37	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ O} \\ \quad \\ \text{-CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Br	収率：73%，赤色粉末 mp：>270℃，Mass(m/z)：349(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ ：1.66(3H, d, J=7Hz), 2.28(3H, s), 2.77(3H, s), 3.21(3H, s), 5.76(1H, q, J=7Hz), 7.11(1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.6Hz), 7.74(1H, d, J=1.8Hz), 8.37(1H, d, J=7.7Hz), 8.75(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz), 9.34(1H, b), 10.23(1H, d, J=1.5Hz), 11.95(1H, s)
38	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-CH}_2-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	Br	収率：76%，赤色粉末 mp：>270℃，Mass(m/z)：377(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ ：1.15(9H, s), 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 5.96(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2, 8.5Hz), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.82(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 10.34(1H, d, J=1.5Hz), 12.02(1H, s)

28

[0029]

[図11]

実施 例No.	R ²	X	物性値等
39	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	Br	収率：5.1%，茶色粉末 mp：>270℃. Mass(m/z)：375(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ：1.96(3H, s), 2.17(3H, s), 2.80(3H, s), 3.23(3H, s), 5.62(2H, s), 6.23(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=8.8 Hz), 7.77(1H, s), 8.44(1H, d, J=7.8Hz), 8.84(1H, d, J=7.8Hz), 9.40 (1H, s), 10.35(1H, s), 12.00(1H, s)
40	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	Br	収率：5.1%，茶色粉末 mp：>270℃. Mass(m/z)：365(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ：2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 3.35(3H, s), 4.23(2H, s), 5.73(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.51(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, s), 8.46(1H, d, J=6.8Hz), 8.80(1H, d, J=6.8Hz), 9.42(1H, s), 10.34 (1H, s), 12.03(1H, s)
41	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Br	収率：6.4%，茶色粉末 mp：>270℃. Mass(m/z)：397(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ：2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 6.43(2H, s), 7.15(1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(2H, t, J=7.3Hz), 7.72 (1H, d, J=7.3Hz), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.89 (1H, dd, J=2.7, 8Hz), 9.41(1H, s), 10.41(1H, d, J=2Hz), 12.01(1H, s)
42	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \end{array}$	Br	収率：6.0%，茶色粉末 mp：>270℃. Mass(m/z)：431(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ：2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 6.41(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2.8, 8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.5Hz), 8.48(1H, d, J=7.5Hz), 8.87(1H, dd, J=2.7, 5Hz), 9.42 (1H, s), 10.41(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, s)

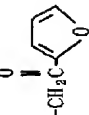
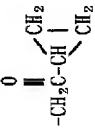
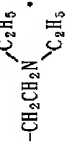
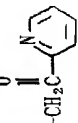
[0030]

[表12]

実施例No.	R ³	X	物性値等
43	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \end{array}$	Br	収率: 7.4%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 427(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.83(3H, s), 3.28(3H, s), 3.86(3H, s), 6.36(2H, s), 7.11(2H, d, J=9.3Hz), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, s), 7.95(2H, d, J=9.3Hz), 8.50(1H, d, J=7Hz), 8.89(1H, d, J=7.0Hz), 9.42(1H, s), 0.43(1H, s), 12.04(1H, s)
44	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array}$	Br	収率: 5.5%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 413(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 6.31(2H, s), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, dd, J=2.8, 3Hz), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, d, J=2Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.89(1H, d, J=7.8Hz), 9.42(1H, s), 10.48(1H, s), 10.60(1H, s), 12.02(1H, s)
45	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	Br	収率: 5.5%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 471(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 3.30(3H, s), 3.67(2H, brs), 4.21(2H, brs), 6.36(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.3Hz), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, s), 7.93(2H, d, J=8.3Hz), 8.48(1H, d, J=7.0Hz), 8.88(1H, d, J=7.0Hz), 9.42(1H, s), 10.41(1H, s), 12.02(1H, s)
46	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S} \end{array}$	Br	収率: 6.5%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 403(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 6.31(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, t, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, s), 8.02(1H, d, J=4.0Hz), 8.17(1H, d, J=4.0Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.87(1H, d, J=7.8Hz), 9.43(1H, s), 10.42(1H, s), 12.03(1H, s)

[0031]

[表13]

実施例No.	R ²	X	物性値等
47		Br	<p>収率: 63%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 387(M⁺-Br) NMR(DMSO-d₆) δ: 2.81(3H, s), 3.25(3H, s), 6.15(2H, s), 6.81-6.83(1H, m), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, d, J=3.4Hz), 7.78(1H, s), 8.13(1H, s), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.86(1H, d, J=7.8Hz), 9.42(1H, s), 10.40(1H, s), 12.02(1H, s)</p>
48		Br	<p>収率: 63.9%, 茶色粉末 mp: >270°C, Mass(m/z): 361(M⁺-Br) NMR(DMSO-d₆) δ: 0.90-1.10(4H, m), 2.08-2.28(1H, m), 2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 5.83(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.83(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.42(1H, s), 10.36(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, s)</p>
49		Br	<p>収率: 47.9%, 茶色粉末 Mass(m/z): 378(M⁺-HBr) NMR(DMSO-d₆) δ: 1.37(6H, t, J=7Hz), 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 3.42(4H, br-m), 3.81(2H, br-m), 5.17(2H, br-m), 7.15(1H, dd, J=2, 4, 8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, d, J=7Hz), 8.99(1H, dd-like), 9.4(1H, br-s), 10.1(1H, br-s), 10.56(1H, d, J=2Hz), 12.05(1H, br-s)</p>
50		Br	<p>収率: 45%, 茶黄色粉末 Mass(m/z): 398(M⁺-Br) NMR(DMSO-d₆) δ: 2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 6.49(2H, s), 7.15(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 7.6-7.8(1H, m), 8.0-8.2(2H, m), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.74(1H, d, J=4.4Hz), 8.91(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 9.42(1H, s), 10.42(1H, d, J=1.5Hz), 12.00(1H, s)</p>

[0032]

[表14]

実施例No.	R ²	X	物性値等
51	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OCCH}_3 \end{array}$	Br	収率：53.3%，茶色粉末 Mass(m/z): 393(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.14(3H, s), 2.79(3H, s), 3.23(3H, s), 4.95(2H, s), 5.75(2H, s), 7.14(1H, m), 7.49(1H, m), 7.78(1H, d-like), 8.45(1H, d-like), 8.80(1H, dd-like), 9.4(1H, br-s), 10.35(1H, d, J=2 Hz), 12.03(1H, br-s)
52	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OH} \end{array}$	Br	収率：60.5%，棕色粉末 Mass(m/z): 351(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.78(3H, s), 3.21(3H, s), 4.24(2H, s), 5.46(1H, br), 5.77(2H, s), 7.14(1H, dd, J=2.8 Hz), 7.47(1H, d, J=8 Hz), 7.75(1H, d, J=2 Hz), 8.43(1H, d, J=7.8 Hz), 8.81(1H, d, J=2, 7.8 Hz), 9.40(1H, bs), 10.32(1H, d, J=2 Hz), 11.98(1H, bs)
53	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Br	収率：88%，赤色粉末 Mass(m/z): 363(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.89(3H, t, J=7.3 Hz), 1.46~1.65(2H, m), 2.81(3H, s), 3.24(3H, s), 3.20~3.60(2H, m), 5.64(2H, s), 7.15(1H, dd, J=2, 8.3 Hz), 7.49(1H, d, J=8.3 Hz), 7.78(1H, d, J=2 Hz), 8.45(1H, d, J=7.8 Hz), 8.81(1H, d, J=2, 7.8 Hz), 9.42(1H, s), 10.33(1H, d, J=2 Hz), 12.01(1H, s)
54	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	Br	収率：81%，赤色粉末 Mass(m/z): 377(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.87(3H, t, J=6.8 Hz), 1.20~1.60(4H, m), 2.80(3H, s), 3.23(3H, s), 3.20~3.60(2H, m), 5.65(2H, s), 7.15(1H, dd, J=2, 8.3 Hz), 7.49(1H, d, J=8.3 Hz), 7.77(1H, d, J=2 Hz), 8.45(1H, d, J=7.3 Hz), 8.81(1H, dd, J=2, 7.3 Hz), 9.41(1H, s), 10.33(1H, d, J=2 Hz), 12.01(1H, s)

[0033]

[表15]

実施例No.	R ²	X	物性値等
55	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -CH_2CCH(CH_3)_2 \end{array}$	Br	収率：8.6%，赤色粉末 Mass(m/z): 363(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.08(6H, d, J=7.3Hz), 2.60~2.80(1H, m), 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 5.80(2H, s), 7.16(1H, dd, J=2.8, 3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, d, J=7.3Hz), 8.77(1H, d, J=2.7, 3Hz), 9.42(1H, s), 10.35(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, b)
56	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -CH_2CCH_2OC_2H_5 \end{array}$	Br	収率：8.6%，赤色粉末 Mass(m/z): 379(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.15(3H, t, J=6.8Hz), 2.82(3H, s), 3.25(3H, s), 3.53(2H, q, J=6.8Hz), 4.26(2H, s), 5.73(2H, s), 7.17(1H, dd, J=2.8, 8Hz), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.47(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, dd, J=2.7, 8Hz), 9.43(1H, s), 10.35(1H, d, J=2Hz), 12.03(1H, s)
57	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -CH_2CCH_2OCCH_2CH_3 \end{array}$	Br	収率：8.7%，赤色粉末 Mass(m/z): 393(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.89(3H, t, J=6.6Hz), 1.20~1.72(2H, m), 2.82(3H, s), 3.26(3H, s), 3.44(2H, t, J=6.6Hz), 4.26(2H, s), 5.73(2H, s), 7.17(1H, dd, J=2.8, 8Hz), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, dd, J=2.7, 8Hz), 9.42(1H, s), 10.35(1H, d, J=2Hz), 12.04(1H, s)

[0034]

[表16]

実施例No.	R ²	X	物性値等
58	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OCH} \\ \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br	収率：85%，赤色粉末 Mass(m/z):393(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ:1.13(6H, d, J=6.4Hz), 2.83(3H, s), 3.26(3H, s), 3.50-3.70(1H, m), 4.24(2H, s), 5.73(2H, s), 7.17(1H, dd, J=2, 8.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.82(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.43(1H, s), 10.35(1H, d, J=2Hz), 12.04(1H, s)
59	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{O}-n-\text{C}_6\text{H}_9 \end{array}$	Br	収率：85%，赤色粉末 Mass(m/z):407(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ:0.88(3H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.60(4H, m), 2.83(3H, s), 3.26(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.1Hz), 4.25(2H, s), 5.72(2H, s), 7.17(1H, dd, J=2, 8.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 8.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.43(1H, s), 10.35(1H, d, J=2Hz), 12.04(1H, b)
60	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	Br	収率：80%，赤色粉末 Mass(m/z):409(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆)δ:2.81(3H, s), 3.24(6H, s), 3.40-3.80(4H, m), 4.31(2H, s), 5.73(2H, s), 7.15(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.46(1H, d, J=7.8Hz), 8.81(1H, dd, J=2, 7.8Hz), 9.41(1H, s), 10.34(1H, d, J=2Hz), 12.02(1H, s)

【0035】実施例61

(1) 実施例5-(1)で得た9-ヒドロキシエリプティシン-2-オキシド3.90gと無水炭酸カルウム19.34gをジメチルホルムアミド50mlに加え、10～15℃で攪拌下、アセチルクロリド4.0gを滴下し、室温で5時間攪拌反応させる。不溶物を濾別し濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール/ジメチルホルムアミド)で精製することにより9-アセトキシエリプティシン-2-オキシドの黄色粉末2.06g(収率:46%)を得る。
mp:260～260.5℃(分解)

Mass(m/z):321(MH⁺)

40 NMR(DMSO-d₆)δ:2.24(3H, s), 2.79(3H, s), 2.89(3H, s), 7.30(1H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, d, J=7.8Hz), 8.06(1H, s), 8.09(1H, d, J=2, 7.8Hz), 9.11(1H, d, J=2Hz), 11.48(1H, s)

(2) 本品426mg、プロモアセチルプロミド0.73gを実施例1-(2)と同様に反応処理することにより、2-(2-オキシプロポキシ)-9-アセトキシエリプティニウムプロミドの黄色粉末379mg(収

率：62%）を得る。

mp：183～185℃（分解）

Mass（m/z）：377（M⁺-Br）

NMR（DMSO-d₆）δ：2.18（3H，s），

2.37（3H，s），2.83（3H，s），3.2

5（3H，s），5.66（2H，s），7.43（1

H，dd，J=2，8.3Hz），7.65（1H，

d，J=8.3Hz），8.19（1H，d，J=2H*

*z），8.49（1H，d，J=7.8Hz），8.8

5（1H，dd，J=2，7.8Hz），10.40

（1H，s），12.29（1H，s）

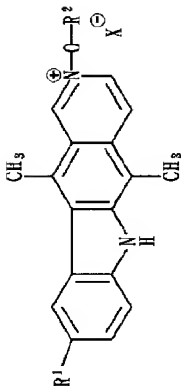
【0036】実施例62～71

実施例61と同様に反応処理することにより下記表17

～20に記載の化合物を得る。

【0037】

【表17】



実施 例No.	R ¹	R ²	X	物性値等
62	-OCOCH ₃		Br	収率：62%，黄色粉末 mp：166.5～167.5°（解），Mass（m/z）：439（M ⁺ -Br） NMR（DMSO-d ₆ ）δ：2.37（3H，s），2.86（3H，s），3.29（3H，s），6.45（2H，s），7.44（1H，dd，J=2，8.8Hz），7.60（2H，d，J=7Hz），7.67（1H，d，J=8.8Hz），7.71（1H，d，J=7Hz），7.97（2H，d，J=7Hz），8.21（1H，d，J=2Hz），8.55（1H，d，J=7.3Hz），8.95（1H，dd，J=2，7.3Hz），10.50（1H，d，J=2Hz），12.31（1H，s）
63	-OCOCH ₃		Br	収率：76%，黄色粉末 Mass（m/z）：391（M ⁺ -Br） NMR（DMSO-d ₆ ）δ：1.00（3H，t，J=7.1Hz），2.37（3H，s），2.40～2.60（2H，m），2.84（3H，s），3.27（3H，s），5.67（2H，s），7.44（1H，dd，J=2，8.8Hz），7.67（1H，d，J=8.8Hz），8.20（1H，d，J=2Hz），8.51（1H，d，J=7.8Hz），8.87（1H，dd，J=2，7.8Hz），10.42（1H，d，J=2Hz），12.31（1H，s）

【0038】

【表18】

実施例No.	R ¹	R ²	X	物性値等
64	-OCOCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	Br	収率: 7.7%, 黄色粉末 Mass(m/z): 407(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆): 2.51(3H, s), 2.86(3H, s), 3.28(3H, s), 3.35(3H, s), 4.23(2H, s), 5.75(2H, s), 7.44(1H, dd, J=2, 8, 3Hz), 7.68(1H, d, J=8, 3Hz), 8.22(1H, s), 8.53(1H, d, J=7, 3Hz), 8.86(1H, dd, J=2, 7, 3H), 10.42(1H, d, J=2Hz), 12.33(1H, s)
65	-OCOCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Br	収率: 7.8%, 黄色粉末 Mass(m/z): 421(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆): 1.15(3H, t, J=7, 3Hz), 2.37(3H, s), 2.85(3H, s), 3.27(3H, s), 3.54(2H, q, J=7, 3Hz), 4.26(2H, s), 5.75(2H, s), 7.44(1H, dd, J=2, 8, 8Hz), 7.67(1H, d, J=8, 8Hz), 8.21(1H, d, J=2Hz), 8.52(1H, d, J=7, 8Hz), 8.86(1H, dd, J=2, 7, 8Hz), 10.42(1H, d, J=2Hz), 12.31(1H, s)
66-1	-OCOCH ₂ OCH ₃	-	Br	収率: 6.0%, 黄色粉末 mp: 233~235°C(解). Mass(m/z): 351(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆): 2.77(3H, s), 3.02(3H, s), 3.46(3H, s), 4.42(2H, s), 7.34(1H, dd, J=2, 8, 3Hz), 7.56(1H, d, J=8, 3Hz), 7.98(1H, d, J=8, 8Hz), 8.05(1H, s), 8.10(1H, d, J=2, 8, 8Hz), 9.13(1H, d, J=2Hz), 11.51(1H, s)
66-2	-OCOCH ₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{CCH}_3 \end{array}$	Br	収率: 6.2%, 黄色粉末 mp: 162~165°C(解). Mass(m/z): 407(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆): 2.17(3H, s), 2.86(3H, s), 3.29(3H, s), 3.47(3H, s), 4.45(2H, s), 5.65(2H, s), 7.48(1H, dd, J=2, 4, 8, 8Hz), 7.70(1H, d, J=8, 8Hz), 8.27(1H, d, J=2, 4Hz), 8.53(1H, d, J=7, 8Hz), 8.86(1H, dd, J=2, 7, 8Hz), 10.43(1H, d, J=2Hz), 12.35(1H, s)


[0039]

[表19]

実施 例No.	R ¹	R ²	X	物性値等
67	-OCOC ₁₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} 0 \\ \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Br	収率: 6.4%, 黄色粉末 mp: 123~125° (降), Mass(m/z): 469(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.87(3H, s), 3.30(3H, s), 3.47(3H, s), 4.45(2H, s), 6.45(2H, s), 7.48(1H, dd, J=2, 8, 8Hz), 7.60(2H, t, J=7, 3Hz), 7.70(1H, d, J=8, 8Hz), 7.72(1H, d, J=7, 3Hz), 7.97(2H, d, J=7, 3Hz), 8.28(1H, d, J=2 Hz), 8.56(1H, d, J=7, 8Hz), 8.96(1H, dd, J=2, 7, 8Hz), 10.52(1H, d, J=2Hz), 12.35(1H, s)
68	-OCOC ₁₂ OCH ₃	-CH ₃	I	収率: 51.1%, 黄色粉末 Mass(m/z): 365(M ⁺ -I) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.83(3H, s), 3.25(3H, s), 3.48(3H, s), 4.45(2H, s), 4.52(3H, s), 7.46(1H, dd, J=2, 8, 8 Hz), 7.64(1H, d, J=8, 8Hz), 8.23(1H, d, J=2Hz), 8.53(1H, d, J=7, 3Hz), 8.91(1H, dd, J=2, 7, 3Hz), 10.38(1H, d, J=2Hz), 12.21(1H, br-s)
69	-OCOC ₁₂ OCH ₃	-CH ₂ OC ₂ H ₅	Cl	収率: 52.8%, 黄色粉末 Mass(m/z): 409(M ⁺ -Cl) NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.27(3H, t, J=6, 8Hz), 2.73(3H, s), 3.20(3H, s), 3.48(3H, s), 4.09(2H, q, J=6, 8Hz), 4.45(2H, s), 5.77(2H, s), 7.41(1H, dd, J=2, 4, 8, 8Hz), 7.61(1H, d, J=8, 8Hz), 8.16(1H, d, J=2, 4Hz), 8.37(1H, d, J=8Hz), 8.66(1H, dd, J=2, 8Hz), 10.20(1H, d, J=2Hz), 12.50(1H, br-s)

[0040]

[表20]

実施 例No.	R ¹	R ²	X	物性値等
70-1	-OCOCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-	収率: 31.2%, 黄緑色粉末 Mass(m/z): 395(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.75(3H, s), 3.00(3H, s), 3.30(3H, s), 3.54(2H, m), 3.76(2H, m), 4.50(2H, s), 7.33(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.9-8.1(3H, m), 9.11(1H, d, J=1.5Hz), 11.49(1H, br-s)
70-2	-OCOCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ COCH ₃	Br	収率: 79.3%, 黄色粉末 Mass(m/z): 451(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.18(3H, s), 2.83(3H, s), 3.26(3H, s), 3.31(3H, s), 3.56(2H, m), 3.77(2H, m), 4.53(2H, s), 5.66(2H, s), 7.46(1H, dd, J=2.8, 8Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz), 8.24(1H, d, J=2Hz), 8.50(1H, d, J=7.8Hz), 8.85(1H, dd, J=2.7, 8Hz), 10.41(1H, d, J=2Hz), 12.31(1H, br-s)
71	-OCOCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CO- 	Br	収率: 70.6%, 黄色粉末 Mass(m/z): 513(M ⁺ -Br) NMR(DMSO-d ₆) δ: 2.85(3H, s), 3.29(3H, s), 3.31(3H, s), 3.55(2H, m), 3.78(2H, m), 4.52(2H, s), 6.46(2H, s), 7.4-8.0(7H, m), 8.25(1H, s), 8.54(1H, d-like), 8.95(1H, d-like), 10.50(1H, s), 12.32(1H, br-s)

【0041】実施例72

(1) 既知化合物である6-メチル-9-メトキシエリ
プティシン2.09gとm-クロル過安息香酸3.1g
を実施例1-(1)と同様に反応処理することにより6
-メチル-9-メトキシエリプティシン-2-オキシド
の黄色粉末1.90g(収率: 86%)を得る。

Mass(m/z): 307(MH⁺)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.95(6H, s),
3.89(3H, s), 4.04(3H, s), 7.2
2(1H, dd, J=2, 8.8Hz), 7.49(1
H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, d, J=
2Hz), 8.05(2H, s), 9.11(1H,

s)

(2) 本品400mgとプロモアセトン0.72gを
実施例1-(2)と同様に反応処理することにより2-
(2-オキシプロポキシ)-6-メチル-9-メトキシ
エリプティシニウムブロミドの赤色粉末370mg(収
率: 64%)を得る。

mp: >270°

Mass(m/z): 363(M⁺-Br)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.18(3H, s),
3.06(3H, s), 3.23(3H, s), 3.9
3(3H, s), 4.19(3H, s), 5.65(2
H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz), 7.7

1 (1H, d, J=8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.81 (1H, d, J=7.3 Hz), 10.37 (1H, s)

【0042】実施例73

(1) 実施例72-(1)で得た6-メチル-9-メトキシエリブティシン-2-オキシド1.52gと三臭化ホウ素3.13gを実施例5-(1)と同様に反応処理することにより6-メチル-9-ヒドロキシエリブティシン-2-オキシドの黄色粉末0.81g(収率:56%)を得る。

Mass (m/z): 293 (NH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.97 (6H, s), 4.05 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=2, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=2 Hz), 8.09 (2H, s), 9.12 (1H, s), 9.23 (1H, br)

(2) 本品413mgとプロモアセトン0.77gを実施例5-(2)と同様に反応処理することにより2-(2-オキシプロボキシ)-6-メチル-9-ヒドロキシエリブティシニウムブロミドの赤色粉末469mg(収率:77%)を得る。

Mass (m/z): 349 (M⁺-Br)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=2 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.80 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 9.48 (1H, s), 10.31 (1H, d, J=1.5 Hz)

z)

【0043】実施例74

対応原料化合物を実施例73と同様に反応処理することにより、2-(アミノカルボニルメトキシ)-6-メチル-9-ヒドロキシエリブティシニウムブロミドの赤色粉末を収率85%で得る。

Mass (m/z): 350 (M⁺-Br)

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.09 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.19 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.52 (1H, s), 10.42 (1H, s)

【0044】

【発明の効果】本発明のエリブティシン誘導体(I)は優れた抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。例えば、本発明のエリブティシン誘導体のマウス白血病細胞P388、マウス大腸癌Colon26細胞およびマウスのLewis肺癌細胞を移植したマウスにおいて有意な抗腫瘍作用および延命効果を奏する。さらに、正常細胞の癌化原因と考えられているp53遺伝子産物の燐酸化の阻害作用がヒト大腸癌細胞等で認められる。また、本発明のエリブティシン誘導体(I)は、頻脈等循環器系に対する副作用が弱く、かつ低毒性であるという優れた特長を有する。例えば、マウスに2-フェニルカルボニルメトキシ-9-ヒドロキシエリブティシニウムブロミドあるいは2-(2-オキシプロボキシ)-9-ヒドロキシエリブティシニウムブロミド40mg/kgを1日1回7日間静脈内投与し、さらに7日間観察したが死亡例は認められなかった。

No title available

Publication number: JP5310736

Publication date: 1993-11-22

Inventor: TSUJIHARA KENJI; KAWAGUCHI TAKAYUKI; INOUE ISAO; OHASHI MOTOAKI; ODA KOJI

Applicant: TANABE SEIYAKU CO

Classification:

- international: **A61K31/435; A61P35/00; C07D471/04; A61K31/435; A61K31/435; A61P35/00; C07D471/00; A61K31/435;**
(IPC1-7): A61K31/435; C07D471/04

- European:

Application number: JP19920113465 19920506

Priority number(s): JP19920113465 19920506

Report a data error here

Abstract of **JP5310736**

PURPOSE:To provide the new ellipticine derivative having an excellent antitumor action and reduced in the side actions and toxicity. **CONSTITUTION:**A compound of formula I [R<1> is H, OH, lower alkoxy, lower alkylcarbonyloxy, lower alkoxycarbonyloxy, lower alkylaminocarbonyloxy; R<2> is alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl or heterocyclic group which may have a substituent selected from lower alkoxy, halogen, CN, OH, amino, cyclic alkyl, phenyl and -CO-R<2> (R<2>' is phenyl, heterocyclic ring group, lower alkenyl, lower alkyl, OH, lower alkoxy, cyclic alkyl, amino); R<3> is H, lower alkyl; X is the anion of an inorganic acid or organic acid], e.g. 2- phenylcarbonylmethoxy-9-hydroxyellipticinium bromide. The compound is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula: R<2>X.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide